

RESEARCH UPDATE

Certolizumab Pegol은 중등도 이상 크론병 환자의 장기간 관해 유지 치료에 효과적인가?

장병익

영남대학교 의과대학 내과학교실

Is Certolizumab Pegol an Effective Longterm Maintenance Treatment for Moderate to Severe Crohn's Disease?

Byung Ik Jang

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Article: Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with crohn's disease for up to 18 months. (Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:600-609)

요약: 이번 연구는 중등도 이상의 크론병 환자에서 항 TNF- α 제제인 certolizumab pegol의 장기 유지 치료의 효과와 안정성에 관한 보고이다. 환자는 PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy (PRECiSE) 2 연구에서 관해유도에 반응하였던 지속적 투여군(continuous group)과 투여중단군(drug-interruption group)을 대상으로 하였다. 이번 연구(PRECiSE 3)는 전향적, 개방표지 확대 시험(open-label extension trial)으로 certolizumab pegol 400 mg을 매 4주 간격으로 54주간 피하주사하였다. 연구 중 상태에 따른 용량증가는 허용되지 않았으며, 질병의 활성도는 Harvey-Bradshaw index (HBI)를 이용하였다. 26주째 반응률은 지속투여군 56.3%, 투여중단군 37.6%이었으며, 관해율은 지속투여군 47.9%, 투여중단군은 32.4%이었다. 26주에 반응이 있었던 환자 중 PRECiSE 2 연구시작 후 80주째 반응률은 지속투여군 66.1%, 투여중단군 63.3%이었다. 26주째 관해유도된 환자중 80주째 관해율은 각각 62.1%, 63.2%이었다. 투여중단군에서 지속투여군에 비해 certolizumab pegol에 대한 항체 형성이 좀 더 많았다. 이상의

연구결과로 크론병 환자의 certolizumab pegol의 투여는 장기간 관해 유지 치료에 효과적이었으며, 지속적인 치료가 투여 중단한 군에 비해 좀 더 효과적이었다.

해설: 크론병의 치료는 5-ASA, 항생제, 스테로이드, 면역억제제 등이 고식적으로 사용되어 왔으나 이러한 치료 약물도 제한된 치료 효과를 보이거나 부작용을 나타내면서 이를 극복하기 위한 새로운 약제가 필요하게 되었다. 최근 분자생물학의 발전으로 병태생리에 대한 연구가 진행되면서 염증 발생에 관여하는 많은 기전들이 제시되었고 항체를 이용한 생물학적 제제의 등장으로 치료영역에서 큰 전환을 맞이하게 되었다.

전염증성 사이토카인인 TNF- α 가 크론병 환자의 혈중,¹ 대장조직 등에서 높게 검출되면서 이에 대한 치료적 적응으로 1990년대 후반 대표적인 생물학제제인 infliximab이 개발, 사용되면서 기존 치료 약제로 얻을 수 없었던 임상증상의 호전과 점막 치유를 유도할 수 있게 되었고, 치료에 반응을 보이는 환자들은 삶의 질이 향상되는 등 큰 치료효과를 얻게 되었다.^{2,3} Infliximab은 쥐와 인간으로 구성된 TNF- α 에 대한 키

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 장병익, 705-717, 대구시 남구 대명동 317-1번지, 영남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Byung Ik Jang, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 317-1, Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea. Tel: +82-53-620-3831, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: JBI@MED.YU.AC.KR

Financial support: None. Conflict of interest: None.

메릭 단클론항체로 수용성 또는 세포막의 TNF- α 에 결합하여 보체를 부착시키고 항체 관련 세포 독성과 T 세포자멸사를 유도하는 작용을 한다. 하지만 높은 항체형성과 효과의 상실 등이 문제되어 왔다. 이후 동물에서 유래된 단백질이 없어 약제에 대한 항체가 잘 만들어지지 않는 특성이 있는 인간 단클론항체 adalimumab이 개발되었고, 대규모 연구를 통해 효과적인 관해 유도 및 관해 유지효과를 증명하였다.^{4,5}

또 다른 형태의 항 TNF- α 제제인 certolizumab pegol은 infliximab과 adalimumab과는 다른 특징을 가지고 있는데 인간화된 단클론항체의 Fab부분을 pegylation하여 반감기를 늘린 약제라 할 수 있다.⁶ 따라서 adalimumab과 같이 자주 투여하여야 한다는 단점을 피할 수 있다. 수용성 또는 세포막의 TNF- α 에 강하게 결합하기는 하지만 항체에 Fc 부분이 없기에 보체 활성화와 항체의존성 세포독성과 T 세포자멸사를 유도하는 작용은 없는 특징이 있다. 2개의 대규모 무작위 위약 대조군 연구인 PRECISE 1과 2 연구를 통하여 2008년 FDA로부터 크론병 치료에 승인을 받았다.^{7,8} 따라서 이번 연구⁹는 단기간의 치료 효과를 넘어서 장기간의 관해 유지효과와 안정성을 판정하는 연구로 실제 임상에서의 처방 시 환자의 안정성과 유지효과를 가늠케하는 연구라 할 수 있다.

이번 PRECISE 3 연구⁹의 대상 환자는 중등도 이상의 크론병 환자로 PRECISE 2 연구⁸에서 26주간의 치료를 마친 환자 241명이었으며, 개방표지 연구로 18개월간 연장하여 진행하였다. 약물의 투여는 이전 연구를 끝낸 28주째부터 certolizumab pegol 400 mg씩 매 4주 간격으로 피하주사하였다. 2군으로 나누어 지속투약군(continuous group)의 경우 총 80주를(18개월)을 지속 투여받았으며, 투약중단군(drug-interruption group)은 위약을 투여받다가 26주째부터는 다시 certolizumab pegol을 투여받은 군으로 약제에 재노출된 군이라 할 수 있다.

반응률과 관해율은 PRECISE 1과 2 연구를 통해 평가되었는데 PRECISE 1 연구⁷에서는 662명의 중등도 이상의 크론병 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 위약대조군 연구로 전체적인 환자의 반응률은 6주째 투약군은 35%, 위약군은 27%이었으며, 이후 매 4주 간격으로 유지치료를 시행한 결과, 6주째와 26주째 반응률은 각각 23%, 16%이었다. 하지만 관해 유도률에서 양 군에 의미있는 차이를 보이지는 못하였다. 하지만 거의 동시에 시행된 PRECISE 2 연구⁸에서는 반응률과 관해 유도에서 의미있는 차이를 보였다. 이러한 결과는 이 연구가 개방표지 시험이기에 과평가되는 경향을 고려하여야 한다. 이전의 연구¹⁰에 반해 CRP 값에 관계없이 공히 동등한 치료효과를 보였으며, 삶의 질 또한 높았다. 관심사인 누공 폐쇄에 대한 결과는 얻을 수 없었으나, 기존 infliximab을 투여받았던 환자에서도 26주째 반응율은 투약군 44%, 위약군 25%로

의미있는 차이가 있었으며, 면역억제제의 병용투여에 관계없이 관해 유지효과를 증명할 수 있었다.

18개월간 매 4주간 투여된 이번 연구에서 26주째 반응율은 지속투약군 56.3%이었으며, 투약중단군은 37.6%이었다. 장기간의 투약이 지속되면서 반응률은 점차 감소하였지만, 비교적 잘 유지되었다. 지속투약군의 경우 지속 반응률(sustained response rate)은 52주째와 80주째 62.8%, 47.1%이었고, 투약중단군은 각각 63.3%와 45.6%이었다.

이번 연구는 중등도 이상의 크론병 환자의 관해 유지를 위하여 지속적인 투여 혹은 투약중단군에서 “투여 용량의 증가” 없이 12개월 이상의 장기치료의 효과와 안정성에 대한 연구라 할 수 있다. 이는 실제 임상에서 항 TNF- α 치료로 인한 부작용 즉 폐염과 같은 심각한 감염으로 인하여 투여를 중단하기도 하는데 이런 경우 재투여를 하였을 때 치료효과를 직접적으로 보여 주는 연구이기도 하다. 또 다른 특이한 점은 관해를 유지하기 위하여 투여용량을 증량시키지 않은 점이라 할 수 있다. 이는 infliximab을 투여하여 장기간 관해 유지의 효과를 연구한 임상연구인 ACCENT 1 연구 혹은 adalimumab을 이용하여 관해 유지를 연구한 CHARM 연구에서도 환자에서 투여 용량을 조절하여 연구하였기 때문이다.^{3,11}

흔히 반응과 관해를 결정하기 위하여 Crohn's disease activity index (CDAI) 점수를 이용하게 되는데 이번 연구에서는 Harvey-Bradshaw index (HBI) 점수를 이용하였다. 이의 배경에는 보다 편리한 HBI 점수의 신빙성을 위하여 잘 조합된 1,000명의 환자의 점수를 CDAI 점수와 비교한 연구에서 좋은 상관관계를 보였기 때문이다.¹² 따라서 장기간의 크론병 치료효과를 연구하기 위한 연구에서 CDAI보다 수월하고 편하게 이용할 수 있는 HBI 점수를 사용할 수 있을 것으로 생각한다. 반응군에 대한 정의는 CDAI 점수가 100점 이상으로 감소한 경우를 HBI 점수 3점 감소한 경우로, 관해군은 150점 이하로 내려간 경우를 HBI 점수가 4점 이하인 경우로 하였다.¹²

앞서 6개월간 진행된 PRECISE 2의 연구는 중등도 이상의 크론병 환자에서 좋은 관해 유도 및 유지효과를 보여 주었다.⁸ 초기 반응이 있었던 환자와 관해가 유도된 환자를 대상으로 시작한 이번 연구에서는 일정한 용량을 계속 투여한 경우 시간에 따라 약간의 감소하는 경향을 보이기는 하였지만 의미있는 반응 및 관해율을 지속할 수 있었다. 위약을 투여받은 후 약에 재노출된 투약중단군에서도 의미있는 장기간의 반응과 관해율을 보여 주었지만 지속투약군에 비해서는 대체로 낮은 치료효과를 보여 주었다. 이번 연구는 실제 임상에서 관해 유도 치료를 받은 환자에서 관해 상태를 유지하기 위하여 유지요법으로 특정약을 계속 사용할 것인가 하는 관심사를 반영하여 잘 디자인된 연구라 할 수 있다.

이상반응에 대한 결과는 18개월간 지속투여군과 투약중단군 공히 심각한 문제는 발견되지 않았다. 주사부위반응, 면역학적 반응과 압은 1% 이하로 보고되었으며, 초과민반응은 관찰되지 않았다. 흔한 이상반응은 감염과 소화기증상이었다. 환자 중 2명에서 결핵이 발생하였으나 이는 다른 항 TNF- α 치료에서 보고된 것과 비슷하였다.^{3,4} 이번 연구에서는 결핵의 위험도는 연간 0.8%이었다. 하지만 ACCENT 1, CHARM 연구와 PRECISE 2와 3을 합친 연구결과와 비교하였을 때 결핵 발생의 위험도는 infliximab의 경우 100명 당 0.17, adalimumab은 0.234, certolizumab pegol은 0.299이었다. 따라서 항 TNF- α 치료 시 치료의사는 항상 결핵과 같은 감염문제를 염두에 두어야 할 것으로 생각하며 잠복결핵은 투약전 반드시 치료할 것을 권고하고 있다. 자가항체 생성률은 전반적으로 낮게 보고되었지만 지속투여군에 비해 투약중단군에서 자가항체의 발생위험도가 높았다. 하지만 양 군에서 모두 부작용의 발생양상과 빈도, 심한 정도는 차이가 없었다.

결론으로 중등도 이상의 크론병 환자에서 매 4주간에 걸친 certolizumab pegol 400 mg의 피하주사는 효과적이었으며, 장기간의 유지치료에도 큰 부작용을 관찰할 수 없었다. 또한 초기 관해 도달 후 지속적인 투여가 좋은 반응과 관해를 유지할 수 있었다. 이는 임상 의사의 입장에서 생물학적 제제의 또 다른 선택을 줄 수 있을 것으로 생각하며, 향후 이상적인 생물학 제제의 개발로 환자 개개인의 특징적인 병태 생리에 맞는 생물학 치료가 가능해질 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32:913-917.
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132: 52-65.
5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
6. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-1332.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357: 228-238.
8. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
9. Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:600-609.
10. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-818.
11. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
12. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357-363.